

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1919-1920. — N° 309

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

sur le

CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

A PROPOS DE L'ACTION DE CE MÉDICAMENT DANS LES

MALADIES BRONCHO-PULMONAIRES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

et soutenue publiquement le 10 Juillet 1920

PAR

JEAN MONTANGE

Né à Belleville-sur-Saône (Rhône), le 22 Novembre 1890



LYON

ANCIENS ÉTABLISSEMENTS LEGENDRE

14, rue Bellecordière, 14

—
1920

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1919-1920. — N° 309

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR LE

CHLORHYDRATE D'ÉMÉTINE

A PROPOS DE L'ACTION DE CE MÉDICAMENT DANS LES

MALADIES BRONCHO-PULMONAIRES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

et soutenue publiquement le 10 Juillet 1920



PAR

JEAN MONTANGE

Né à Belleville-sur-Saône (Rhône), le 22 Novembre 1890



LYON

ANCIENS ÉTABLISSEMENTS LEGENDRE

14, rue Bellecordière, 14

—
1920

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ..... DOYEN.
J. LEPINE..... ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, PIERRET,
BEAUVISAGE, LACASSAGNE, MORAT, TESTUT, POLLOSSON (M.)

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM TEISSIER.
Cliniques chirurgicales.....	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD.
Clinique ophtalmologique.....	TIXIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques...	BÉRARD.
Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	FABRE.
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie.	LEPINE (J.)
Chimie biologique.....	WEILL.
Chimie organique et toxicologique.....	POLLOSSON (A)
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie.....	MOREL.
Anatomie générale et Histologie.....	MOREAU.
Physiologie.....	GUIART.
Pathologie interne.....	LATARJET.
Pathologie et Thérapeutique générales.....	POLICARD.
Anatomie pathologique.....	DOYON.
Médecine opératoire.....	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND.
Médecine légale.....	PAVIOT.
Hygiène.....	X...
Thérapeutique.....	ARLOING (F.)
Pharmacologie.....	ETIENNE MARTIN.
	COURMONT.
	PIC
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	MM. LANNOIS.
Pathologie externe.....	VALLAS.
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET.
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.....	MM. BARRAL, agrégés
Chirurgie infantile.....	NOVE-JOSSERAND —
Accouchements.....	COMMANDEUR, —
Embryologie.....	X... —
Anatomie topographique.....	PATEL, —
Botanique.....	BRETIN, —
Chirurgie expérimentale.....	VILLARD. —
Clinique infantile.....	X. —
Déontologie et médecine professionnelle.....	X.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NEVEU-LEMAIRE	THEVENOT (Léon)	SAVY	BONNAMOUR
LAROYENNE	TAVERNIER.	FROMENT	chargé des fonctions
VORON.	CADE	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT
NOGIER.	UILLEMARD	PIÉRY	chargé des fonctions
LERICHE	GARIN	COTTE	FAVRE —
		DUROUX	GRAVIER —
			ROUBIER —

M. BA YLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président de Thèse : M. le Prof^r PIC

Prof^{rs} Agrégés : MM. DOYON, BONNAMOUR et FAVRE

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

La première idée de ce sujet revient à M. le Docteur Bonnamour, Médecin des Hôpitaux. Les conclusions divergentes ou incomplètes des auteurs qui se sont appliqués à l'étude du chlorhydrate d'émétine lui ont permis de croire qu'il y avait encore des recherches à effectuer à ce sujet. Je le remercie très vivement de ses conseils précieux et de la direction générale qu'il a donnée à mon modeste travail.

De tout cœur j'adresse aussi mes remerciements aux anciens amis de mon père que j'ai eu l'honneur d'avoir pour maîtres : MM. les Docteurs Leclerc et Mouisset, Médecins honoraires des Hôpitaux, MM. les Professeurs Aug. Polosson et Tixier et enfin MM. les Docteurs Rafin, Goullioud et Chaballier, Chirurgiens et Médecin de l'Hôpital St-Joseph où j'ai été reçu avec une affabilité dont je garderai toujours le souvenir.

Que M. le Professeur Pic, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse, reçoive ici l'expression de ma profonde gratitude.

INTRODUCTION

Les travaux parus jusqu'à ce jour sur le chlorhydrate d'émétine ont épuisé certaines parties du sujet: il n'y a pas à revenir sur l'origine de l'alcaloïde, tiré de l'ipéca, isolé, imparfaitement d'ailleurs, en 1817, par Pelletier et obtenu ensuite, en 1894, à l'état de pureté par Paul et Cownley. La thèse de Vivien est très complète à ce propos.

Nous ne nous occuperons pas davantage des propriétés physiques ou chimiques de ce médicament étudiées à fond par Kung, Paul et Cownley, Florence, Dragendorf, Loïvin, Tokuye Kimura et récemment par Mlle Riskin, qui a également traité le côté clinique de la question. Nous nous bornerons à ajouter le résultat de nos expériences aux notions déjà acquises sur les propriétés physiologiques du chlorhydrate d'émétine, en laissant de côté l'action remarquable de la drogue dans les entérites d'origine amibienne ou autre.

L'émétine a deux actions sur le poumon, elle influe sur sa circulation et elle modifie ses sécrétions, c'est du moins et très nettement le résultat d'expériences cliniques. Mais l'expérimentation est en retard sur ce point : « Le laboratoire, a dit Vivien, devra étudier après la clinique » ; c'est un bon encouragement que nous avons essayé de suivre.

Toutefois, considérant que l'action d'ordre circulatoire est la plus importante, qu'elle influe même probablement sur la seconde et que celle-ci reste obscure, au point de vue expérimental, s'entend, du fait qu'il faut sans doute invoquer, comme le fait Maurel, une action sur les fibres musculaires bronchiques pour l'expliquer, action qui ne nous paraît pas pouvoir être vérifiée par l'expérimentation, nous n'avons étudié au laboratoire que l'action du chlorhydrate d'émétine sur la circulation pulmonaire.

Cela nous a amené à faire au préalable des expériences sur le cœur, la connaissance des modifications de l'énergie et du rythme cardiaques étant indispensable pour bien apprécier l'action pulmonaire proprement dite et à diviser tout naturellement notre travail en deux parties. La première réunira les données acquises sur l'action cardiaque du chlorhydrate d'émétine avec nos propres expériences et la seconde sera simplement l'exposé de nos expériences personnelles sur le poumon, qui, croyons-nous, n'ont pas eu de précédent.

Ces deux parties seront elles-mêmes encadrées par deux autres : d'abord un court chapitre sur la toxi-

cité du chlorhydrate d'émétine, qu'il est important de bien connaître avant tout usage expérimental ou thérapeutique, ensuite un résumé de l'application que l'on peut faire du médicament dans les maladies broncho-pulmonaires.

CHAPITRE PREMIER

Toxicité du Chlorhydrate d'émétine

I. — TOXICITÉ EN GÉNÉRAL

Les expérimentateurs de la toxicité du chlorhydrate d'émétine ont obtenu des résultats qui diffèrent entre eux dans des proportions assez larges. Nous nous empressons de dire que l'origine du médicament et le taux de la solution employée, indications que nous n'avons pas souvent trouvées, étaient sans doute différents, ce qui peut expliquer des divergences constatées. Quoi qu'il en soit, voici par exemple des résultats observés sur le lapin par divers auteurs.

Le chiffre indique la dose mortelle minima par kilog en injection sous-cutanée.

Dalimier : 0 gr. 03.

Maurel : 0 gr. 10 (chlorhydrate d'émétine Adrian).

Méry et Milon : 0 gr. 01 à 0 gr. 013.

Walter et Koch : 0 gr. 01.

Gughelmetti 0 gr. 015, taux de solution : 2 à 5 % en injection intra-veineuse.

Dalimier : 0 gr. 002.

Maurel : 0 gr. 03 (chlorhydrate d'émétine Adrian).

Guglielmetti : 0 gr. 0025, solution : 2 à 5 %.

Sur la grenouille en injection sous-cutanée, ont trouvé comme dose mortelle minima :

Maurel : 0 gr. 15 à 0 gr. 20 (chlorhydrate d'émétine Adrian).

Guglielmetti : 0 gr. 02, solution : 2 à 5 %.

Lövin : 0 gr. 057.

Sans vouloir départager ces auteurs, nous pouvons dire que les doses indiquées par Maurel sont trop fortes (Dalimier en a déjà fait la remarque) si on utilise, comme nous l'avons fait, soit de l'« Emétine Glasser », soit du chlorhydrate d'émétine provenant des établissements Givaudan et Lavirotte, soit celui qui est en usage dans les hôpitaux de Lyon, que nous avons employés à des taux de solution variant de 2 pour 100 à 1 pour mille.

D'autre part au taux de 2 %, des animaux (grenouilles) ayant reçu 0 gr. 02 ctg. de chlorhydrate d'émétine par kilog ont survécu. Il faudrait, par conséquent, ou bien augmenter le taux de la solution en injectant la même dose de toxique, ou bien, ce que nous avons fait, en conservant le taux de 2 %, augmenter légèrement la dose de chlorhydrate d'émétine, pour obtenir la mort de l'animal. Celle-ci a toujours été obtenue, à ce taux de solution, avec les marques de chlorhydrate d'émétine indiquées plus

haut en injectant sous la peau une dose de 0 gr. 025 mg. à 0 gr. 03 ctg. par kilog.

En tous cas les expériences de Maurel sur la toxicité du chlorhydrate d'émétine, extrêmement complètes et que l'on trouvera en partie analysées dans la thèse de Mlle Riskin, donnent des notions très intéressantes sur l'ordre de sensibilité des tissus mis en contact avec le toxique.

De ces notions nous retiendrons surtout que les globules sanguins sont extrêmement résistants par rapport aux autres tissus et nous tirerons cette conclusion pratique : dans certains cas où l'on veut agir vite, on peut introduire, par injection intra-veineuse des doses relativement fortes et concentrées de chlorhydrate d'émétine. On évitera ainsi la douleur assez forte qui ne manquerait pas de se produire avec une injection sous-cutanée ou intra-musculaire.

II. — TOXICITÉ CHEZ L'HOMME

Le cas suivant de Lemierre et Lantuéjoul prouve que l'on n'aura pas à craindre d'accident, même avec des injections de forte dose, en prenant certaines précautions, ce que les expériences de Maurel permettaient déjà de prévoir.

Il s'agit d'un homme de race noire qui fut hospitalisé à l'H.O.E. de Morvillars, en décembre 1917, pour bilharziose vésicale et qui fut traité par le chlorhydrate d'émétine en injections intra-veineuses. Il reçut d'abord 6 doses progressivement croissantes de 0 gr. 01 à 0 gr. 06, puis 7 injec-

tions de 0 gr. 10 ; le taux de la solution pouvait être de 1 à 10 %. On mettait 3 à 4 jours d'intervalle entre chaque injection. Le malade n'éprouva aucun inconvénient grave, mais seulement quelques légers vertiges qui suivaient immédiatement les injections de 0 gr. 10 et se dissipaient rapidement.

Ce qu'il faut éviter dans ces traitements intensifs, c'est d'injecter en peu de temps une dose totale très supérieure à chaque dose globale, c'est-à-dire injectée en une fois, même très bien tolérée. On aura peut-être plus d'action et moins d'inconvénients en administrant des doses fortes en petit nombre que des doses faibles en un traitement très prolongé. Le médicament en effet s'accumule.

Mery et Million disent que pour une dose mortelle globale de 0 gr. 010 à 0 gr. 013 par kilog, la dose mortelle totale, répartie sur 21 jours serait de 0 gr. 024, c'est-à-dire à peu près du double seulement. Or, on se trouve très largement en-dessous de 0 gr. 010 par kilog par injection de chlorhydrate d'émétine dans n'importe quel traitement, mais on peut se rendre compte que, si cette observation est juste, des cas de mort aient pu se produire dans des traitements actifs et un peu prolongés.

Dalimier rapporte 3 cas où le chlorhydrate d'émétine aurait été la cause de la mort.

Celui de J.-A. Snell, que nous retiendrons seulement, s'appliquait à une fillette de 5 ans, pesant 17 kilogs, qui reçut 0 gr. 688 de chlorhydrate d'émétine en 21 jours ; cela ferait, dans le cas d'une injection par jour, 0 gr. 033 par injection, dose presque

normale. Nous ne connaissons pas les doses exactement injectées en une fois, le nombre d'injections pratiquées n'ayant pas été indiqué, mais un simple calcul montre que la dose totale par kilog fut de 0 gr. 0404, par conséquent très largement suffisante pour occasionner la mort, d'après les conclusions de Méry et Milion.

Pour traiter le malade de Morvillars, Lemierre et Lantuéjoul avaient mis beaucoup plus de circonspection, malgré qu'une dose de 0 gr. 10 ctg. de chlorhydrate d'émétine en injection intra-veineuse, puisse paraître forte.

La durée du traitement fut de 36 jours au moins et d'autre part celui-ci s'appliquait à un adulte pesant 70 kgs environ.

Si nous faisons le même calcul que dans le cas de J.-A. Snell nous trouvons, pour les derniers 21 jours pendant lesquels le malade reçut les plus fortes quantités de médicament, une dose totale maximum de 0 gr. 01 et minimum de 0 gr. 007, selon que les injections se sont faites à 3 ou 4 jours d'intervalle, doses en tous cas très inférieures à la dose mortelle totale. Les quelques centigrammes reçus avant les premiers 21 jours n'augmentent pas beaucoup ces chiffres et, de toute façon, la durée totale du traitement fut telle que l'élimination du médicament, quelque lente qu'elle soit, avait certainement débuté avant la fin des injections.

Cette élimination est en effet sûrement très lente et sur ce sujet, qui dépasse à la fois notre cadre et notre compétence, ainsi que sur la recherche du

chlorhydrate d'émétine dans l'urine, on consultera avec fruit les comptes rendus des expériences d'Abel Lahille, de Charles Mattei et de Mlle R. Riskin dans le laboratoire de M. le Professeur Hugounenq.

Nous clorons ces quelques notes sur la toxicité du chlorhydrate d'émétine en commentant le fait rapporté par G. Billard et Blatin :

12 malades dysentériques traités par des injections de chlorhydrate d'émétine (la dose et le temps du traitement n'ont pas été indiqués) ont éprouvé les symptômes suivants après avoir absorbé 5 centigrammes d'ipéca : pâleur des téguments, nausées, vomissements, débâcle diarrhéique ; 4 de ces malades ont été dans un état assez grave avec troubles cardio-vasculaires accentués ; enfin l'un a eu une syncope avec narcolepsie de 8 heures.

Les auteurs attribuent ces accidents à la mise en jeu de l'anaphylaxie, et il semble bien en effet que la faible dose d'ipéca administrée a été la cause immédiate de l'état de choses observé et évidemment pas par elle seule.

Mais les accidents sont peut-être explicables sans invoquer l'anaphylaxie. Ne voit-on pas parfois la digitaline produire brusquement des effets toxiques après l'administration d'une dose très minime suivant un traitement à la digitale ou à la digitaline ? Il n'y a pas là anaphylaxie mais simplement accumulation.

Nous allons voir par l'étude des effets de l'émétine

sur le cœur qu'il est possible qu'un blocage partiel du myocarde se déclenche sous l'action du chlorhydrate d'émétine accumulé dans l'économie, ce qui, dans le cas précédent, aurait été favorisé par l'action dépressive de l'ipéca.

CHAPITRE II

Action du Chlorhydrate d'émétine sur le cœur

Les premiers essais qui furent faits du chlorhydrate d'émétine sur le cœur semblent n'avoir provoqué absolument que des phénomènes toxiques. Voici ces phénomènes constatés par J. Grasset et Amblard en 1881 sur le cœur de la grenouille, à la suite soit d'une injection sous-cutanée de chlorhydrate d'émétine, soit d'une mise en contact d'une solution de ce corps avec le cœur lui-même : diminution rapide de la fréquence et de l'amplitude des systoles, dicrotisme de la diastole puis de la systole, ébauche de dissociation auriculo-ventriculaire.

Le chlorhydrate d'émétine utilisé par ces auteurs n'était pas pur, puisqu'on utilisait à cette époque le médicament de Pelletier qui contenait aussi de la céphéline et de la psychotrine, substances toutes deux bien plus toxiques pour le cœur que l'émétine et cela explique en partie qu'on ait observé seulement des phénomènes d'inhibition.

Mais, comme dans la toxicité générale, les doses

injectées agissent, non seulement par la quantité de substance qu'elles contiennent, mais aussi par le taux de la solution, de sorte que, même plus tard, avec du chlorhydrate d'émétine pur, on a observé des phénomènes analogues de ralentissement et d'arrêt du cœur, en expérimentant d'emblée probablement des doses trop fortes ou trop concentrées.

J. B. Stokvis compare pourtant, en 1898, le ralentissement du cœur obtenu avec le chlorhydrate d'émétine avec celui que donne la digitaline sans toutefois élever ce médicament au rôle de toni-cardiaque et Maurel note très nettement en 1914, après des expériences qui avaient duré plusieurs années : les doses thérapeutiques augmentent l'énergie cardiaque ; les doses toxiques la diminuent ; dans ce cas, le cœur s'arrête en diastole.

Le départ est alors très nettement établi entre ces deux effets contraires que nous allons étudier chacun à leur tour.

Nous répétons que les premières expériences sont surtout pharmacodynamiques ; celles de Lövin sont de cet ordre. Nous rapportons ce qui nous a intéressé dans une suite plutôt massive de recherches sur le chlorhydrate d'émétine, faites avec toute l'insistance allemande.

1^{re} sorte d'expériences.

Le cœur de la grenouille est relié (nous ne savons pas exactement de quelle façon) à l'appareil de William qui contient un mélange de 30 centimètres

cubes de sérum physiologique et 20 cm³ de sang de bœuf.

On compte d'un côté le nombre de contractions du cœur par minute, de l'autre la quantité de sang (en cm. cube) qui a traversé le cœur pendant le même temps.

On ajoute au mélange de sang et de sérum 2 milligrammes de chlorhydrate d'émétine, ce qui donne une solution à 1/25.000.

En observant le cœur on constate que le nombre des contractions diminue de même que la quantité de sang qui passe par le cœur.

On remplace le mélange de l'appareil par un nouveau mélange de sang et de sérum frais et on observe que le nombre des contractions remonte et que la quantité de sang augmente, sans toutefois atteindre les chiffres observés tout d'abord.

En ajoutant de nouveau du chlorhydrate d'émétine, une nouvelle diminution se produit dans le nombre des contractions et la quantité du sang ; elle est plus marquée que la première fois.

Et ainsi de suite, jusqu'à ce que le cœur s'arrête, en faisant le changement du mélange de l'appareil toutes les 5 minutes environ.

2° sorte d'expériences.

Injection sous-cutanée de chlorhydrate d'émétine à la grenouille et observation des contractions cardiaques.

En voici un exemple :

11 h. 35'. — Injection 0 gr. 02 ctg. de chlorhydrate d'émétine sous-cutanée à une grenouille de 54 gr. dont le cœur est mis à nu.

En 25' le nombre des contractions passe de 56 à 14 et à

12 h. — On note des irrégularités.

12 h. 5'. — Dissociation auriculo-ventriculaire.

2 ou 3 contractions auriculaires

1 ventriculaire

en 6"

12 h. 20'. — 2 contractions ventriculaires par minute.

12 h. 22'. — L'oreillette seule se contracte.

On constate en somme, dans les 2 cas, une action assez rapidement toxique sur le cœur sans renseignements sur les phases qui précèdent l'intoxication.

Les expériences de Moulinier sont plus instructives. Cet auteur a injecté à la grenouille des doses variant de cinq milligrammes à un quart de milligramme, à des taux de solution compris entre 1/100 et 1/2000.

Ses constatations sont analogues à celles de J. Grasset et Amblard : ralentissement du rythme, diminution de l'amplitude des battements, dissociation auriculo-ventriculaire.

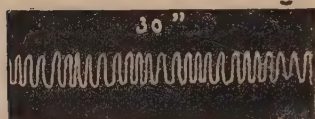
L'auteur a surtout étudié les modifications de l'excitabilité électrique faradique du cœur.

Les conclusions sont que, en plus de troubles de la conduction (localisés sur le faisceau de His) le chlorhydrate d'émétine produit une altération de la sensibilité du myocarde et de sa contractilité. En outre, le ralentissement ne serait dû en aucune façon à l'excitation du pneumogastrique.

Personnellement, nous nous sommes attaché à enregistrer par la méthode graphique les modifications que le chlorhydrate d'émétine apporte dans le rythme et le tonus cardiaque, après d'assez nombreux examens préliminaires qui nous ont donné les mêmes résultats que les auteurs cités plus haut.

Nous avons donc enregistré les pulsations du cœur de la grenouille en commençant le tracé quelques minutes avant l'injection du chlorhydrate d'émétine

Fig. I



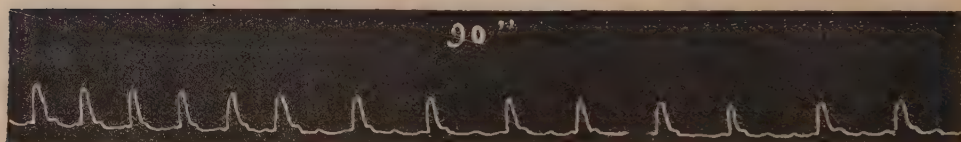
Tracé normal
(grenouille de 20 grammes)

Fig. II



25' après injection de 0.005 mg :
(ralentissement, retard de la contraction
ventriculaire, diminution de l'amplitude)

Fig. III



45' après l'injection : irrégularité et dissociation auriculo-ventriculaire

et en le continuant jusqu'aux dernières contractions du cœur de l'animal. Nous nous sommes servis pour cela de la pince cardiographique de Marey.

Les différents tracés que nous avons obtenus nous ont permis de vérifier entièrement les conclusions de nos prédécesseurs.

Avec des doses faibles le cœur reste longtemps régulier, les systoles à peine plus espacées, l'amplitude des mouvements variant peu ; mais ces modifi-

cations ont été peu appréciables avec cet appareil un peu primitif et nous n'en faisons pas état.

D'autre part les changements survenus dans le tracé des mouvements cardiaques avec des injections de doses toxiques ont été assez nets pour que nous puissions présenter trois parties prises dans un des cardiogrammes.

Dans la première, le rythme est normal avant l'injection (le cylindre tournant un peu vite, les différentes parties du tracé sont peu détaillées). On voit toutefois la légère ondulation présystolique correspondant à la contraction auriculaire.

Dans la deuxième, ralentissement déjà considérable du rythme et diminution de l'amplitude ; en plus, trouble dans la conduction et retard de la contraction ventriculaire.

Dans la troisième, dissociation auriculo-ventriculaire avec un rythme très lent et irrégulier du ventricule. L'amplitude indique de fortes contractions agoniques du ventricule.

La dissociation est d'abord :

$$\begin{array}{r} 2 \text{ contractions auriculaires} \\ \hline 1 \text{ contraction ventriculaire} \end{array}$$

puis :

$$\begin{array}{r} 3 \text{ contractions auriculaires} \\ \hline 1 \text{ contraction ventriculaire} \end{array}$$

puis un seul cycle :

$$\begin{array}{r} 4 \text{ contractions auriculaires} \\ \hline 1 \text{ contraction ventriculaire} \end{array}$$

Nous avons dit tout à l'heure que l'appareil de Marey était peu sensible pour enregistrer les modifications cardiaques sous l'influence d'une faible dose.

Grâce à la grande bienveillance de M. le Professeur Cluzet nous avons pu obtenir avec précision sur un électro-cardiogramme du lapin une partie du renseignement que nous cherchions.

Le tracé, pris 8 minutes après l'injection sous-cutanée de 0 gr. 005 de chlorhydrate d'émétine, ne montre pas de modifications ; 30 minutes après, non seulement il n'y a pas ralentissement du rythme, mais le nombre des contractions pour un même temps passé de 30 à 35.

L'ondulation R.S. correspondant à la phase principale de la contraction ventriculaire est plus marquée, sans que toutefois on puisse tirer une conclusion de ce fait.

Du reste, pour mettre la chose au point, M. le Docteur Bonnamour se propose dans des études sur le cœur, d'expérimenter le chlorhydrate d'émétine ; cela comblera les lacunes de notre travail sur cette question de l'action de l'émétine à dose thérapeutique sur le cœur où nous ne pouvons que conclure de façon non entièrement affirmative : le rythme est légèrement accéléré et la systole paraît amplifiée.

CHAPITRE III

Action du Chlorhydrate d'émétine sur le poumon

L'action de doses thérapeutiques de chlorhydrate d'émétine sur le cœur nous permet déjà d'imaginer une partie de ce qui se produira dans les vaisseaux du poumon, indépendamment de toute action spéciale de cette substance sur la petite circulation. Mais si ces modifications de la circulation pulmonaire, sous l'influence d'un changement dans le tonus cardiaque, peuvent être la raison de l'action décongestionnante du chlorhydrate d'émétine que nous étudierons plus loin, elles n'expliquent en aucune façon l'arrêt rapide des hémophysies constaté par la clinique, après une injection de ce même médicament.

I. — ACTION HÉMOSTATIQUE

Les hémostatiques agissent soit en augmentant la coagulabilité du sang, soit en diminuant la pression

sanguine, soit surtout en faisant se contracter la tunique musculaire des vaisseaux et cela aussi bien en application directe en un point donné que par leur présence dans le sang, où ils ont pu arriver de différentes façons : ingestion, inhalation, voie sous-cutanée ou veineuse.

Or, le chlorhydrate d'émétine n'augmente pas la coagulabilité du sang et n'abaisse pas la tension sanguine, du moins dans le poumon ; appliqué sur des vaisseaux, il les dilate (expérience de Maurel sur la patte de grenouille) et d'autre part il ne s'est pas montré un vaso-constricteur particulièrement énergique dans les hémorragies autres que les hémorragies pulmonaires pour lesquelles il a été employé en injections sous-cutanées.

Comment donc se comporte-t-il dans le poumon dont il arrête si facilement les hémorragies ?

C'est ce que nous avons recherché et pour cela nous avons pris le moyen le plus direct, qui est d'examiner macroscopiquement et microscopiquement le poumon d'un animal vivant soumis à l'action du chlorhydrate d'émétine.

Nous avons opéré sur la grenouille, l'animal étant fixé sur une plaque de liège munie d'une fenêtre lors de la première expérience et de deux fenêtres pour les trois autres : ce dispositif très simple permet d'examiner avec un éclairage suffisant les deux poumons de l'animal, qui sont extériorisés par une petite incision pratiquée sur le côté. Le poumon est placé au-dessus de la fenêtre correspondante et fixé, s'il y a lieu, par une épingle fine à son extrême

pointe. On peut le laisser libre : cela rend un peu difficiles les mises au point mais permet aux mouvements respiratoires de s'effectuer à peu près normalement. On porte la plaque de liège sous le microscope et l'on éclaire avec le diaphragme du condensateur grand ouvert.

Nous nous sommes régulièrement servis d'un grossissement de 90 diamètres obtenu avec l'oculaire 2 et l'objectif 3.

Voici le compte rendu de ces examens :

1^{re} EXPERIENCE

Grenouille de 50 grammes. Poumon gauche extériorisé. La circulation y est très active, nettement perçue dans les vaisseaux et les alvéoles (que l'on ne distingue pas avec leurs parois à ce grossissement et qui se présentent comme des espaces clairs sans vaisseaux apparents).

4 h. 15'. — Injection sous-cutanée de 0 gr. 005 de chlorhydrate d'émétine à 2 %.

4 h. 20'. — La circulation paraît ralentie.

4 h. 25'. — Circulation ralentie et procédant par saccades correspondant vraisemblablement aux systoles cardiaques.

4 h. 45'. — II gouttes de chlorhydrate d'émétine à 2 % sur le poumon ; en quelques secondes arrêt complet de la circulation. Le poumon est immobilisé alors que la respiration continue dans le poumon droit.

4 h. 58'. — Reprise de la circulation par saccades dans les gros vaisseaux seulement.

5 h. 4'. — Circulation plus active et reprise dans les capillaires (alvéoles).

5 h. 8'. — Circulation saccadée avec flux et reflux dans les capillaires ; on note comme un coup de pompe toutes les 7".

- 5 h. 15'. — Ralentissement de la circulation.
 5 h. 18'. — Arrêt avec quelques rares et faibles reprises.
 5 h. 25'. — Arrêt complet.

Le cœur découvert bat à

1 contraction ventriculaire	en 7"
2 contractions auriculaires	

- 5 h. 35'. — Dans le poumon droit examiné la circulation est également arrêtée sauf dans quelques gros vaisseaux.

Remarques : Entre le début de l'expérience et l'arrêt de la circulation on ne note pas de différence appréciable dans le diamètre apparent des vaisseaux du poumon gauche.

Macroscopiquement la teinte du poumon a peu varié.

2° EXPERIENCE

Grenouille de 15 grammes : le poumon gauche est dégagé, circulation on ne note pas de différence appréciable dans le dia-

- 3 h. 40'. — Injection de 0 gr. 001 de chlorhydrate d'émétine à 1 %.

- 3 h. 50'. — Circulation ralentie dans les alvéoles.

- 4 h. — Circulation presque arrêtée dans les alvéoles ; lente mais régulière dans les vaisseaux.

- 4 h. 10'. — Circulation à peu près supprimée dans les alvéoles ; dans les vaisseaux les globules progressent par à coup avec un léger reflux.

- 4 h. 20'. — Circulation reprend faiblement.

- 6 h. — Circulation reprise lente et régulière.

- 6 h. 25'. — Injection 0.0005 à 2 0/100.

- 6 h. 30'. — Pas de modifications.

- 6 h. 40'. — Circulation à peine ralentie dans les alvéoles.

- 7 h. 10'. — — — — —

- 7 h. 12'. — Injection 0.005 à 2 %.

- 7 h. 15'. — Circulation arrêtée.

poumon droit, circulation également arrêtée.

- 7 h. 20'. — Cœur

3 contractions auriculaires	en 6"
1 contraction ventriculaire	

3^e EXPERIENCE

Grenouille de 18 grammes. Poumon droit extériorisé, circulation normale dans les vaisseaux et les alvéoles.

4 h. 45'. — II gouttes d'une solution de chlorhydrate d'émétine à 1/300 sur le poumon.

4 h. 47'. — Circulation ralentie dans les capillaires.

4 h. 50'. — — — — — arrêtée dans les capillaires.

— — — — — un peu ralentie dans les vaisseaux.

4 h. 55'. — — — — — arrêtée sauf dans les plus gros vaisseaux.

On perçoit des globules immobiles en grand nombre dans les vaisseaux, en très petit nombre dans les alvéoles. On ne peut pas dire s'il y a vaso-constriction ou non.

Macroscopiquement poumon complètement blanc à part quelques gros vaisseaux visibles à la surface.

La respiration n'est pas suspendue.

5 h., 5 h. 10'. — On fait couler à plusieurs reprises de l'eau distillée à la surface du poumon.

5 h. 20'. — La circulation reprend progressivement dans les vaisseaux puis dans les alvéoles.

5 h. 25'. — Circulation reprise, peu active.

5 h. 40'. — II gouttes solution 1/300.

5 h. 45'. — Circulation supprimée dans les alvéoles, un peu saccadée dans les vaisseaux.

La grenouille est mise de côté pendant 1 heure ; puis le poumon gauche est dégagé : il est de coloration normale.

6 h. 45'. — Poumon droit : la circulation existe seulement dans les vaisseaux.

Poumon gauche : circulation normale, très active.

6 h. 50'. — II gouttes d'une solution à 1/300 sur le poumon gauche.

6 h. 55'. — Poumon gauche circulation ralentie dans les alvéoles.

7 h. — Poumon gauche circulation cessée dans les alvéoles, Poumon gauche circulation ralentie dans les vaisseaux.

- 7 h. 2'. — Il gouttes d'une solution à 5 % sur le poumon gauche.
- 7 h. 3'. — Arrêt de la circulation.
- Le poumon droit s'est un peu coloré, mais à
- 7 h. 5'. — La circulation est arrêtée.
- Cœur
- 8 contractions auriculaires
- 1 contraction ventriculaire en 13".

4^e EXPERIENCE

Grenouille de 20 grammes. Poumon dégagé. Circulation normale.

- 4 h. 55'. — II gouttes d'une solution à 1/300 sur le p^{ou}mon.
5 h. — Circulation ralentie dans les capillaires, normale dans les vaisseaux.
5 h. 10'. — Circulation très lente et par à-coups dans les capillaires.
— arrêtée dans les capillaires.
5 h. 20'. — — un peu ralentie dans les vaisseaux.
5 h. 35'. — Le p^{ou}mon gauche est dégagé ; la circulation paraît un peu plus lente que normalement, mais elle est nette et se fait régulièrement dans les vaisseaux et les capillaires.
5 h. 40'. — Injection sous-cutanée de 0.001 à 1/300.
5 h. 43'. — P^{ou}mon droit : circulation ralentie et un peu saccadée.
5 h. 46'. — P^{ou}mon droit : circulation arrêtée dans les capillaires.
p^{ou}mon droit : circulation lente dans les vaisseaux.
p^{ou}mon gauche : pas de modification nette.
5 h. 48'. — P^{ou}mon gauche : la circulation commence à s'arrêter dans quelques capillaires ; elle continue dans d'autres et demeure lente et régulière dans les vaisseaux.

La grenouille est libérée après remise en place des poumons et suture grossière des lignes d'incision ; placée sur le dos, elle se retourne et saute. — Morte 2 jours après.

Nota. — La seringue donnait XLV gouttes par cm^3 avec une aiguille fine.

Il nous semble utile, avant de signaler ce qui nous a paru le plus digne d'intérêt dans ces expériences, de donner l'explication suivante :

Lorsqu'on examine le poumon de la grenouille dans les conditions que nous avons indiquées on y distingue : 1° des vaisseaux de différents calibres, formant un réticulum plus ou moins complexe à cause de la superposition des plans et rendus visibles non seulement par leurs parois mais aussi par l'énorme quantité de globules qui s'y pressent et qui les colorent fortement en rouge ; 2° des espaces plus clairs, anhistes, traversés rapidement par un pluie de globules et dont la coloration sur le poumon normal est jaunâtre.

Ces espaces correspondent aux alvéoles et aux capillaires, termes que nous avons indifféremment employés l'un pour l'autre, en entendant par alvéoles les régions péri-alvéolaires parcourues par les globules, et préférant presque ce terme à celui de capillaires qui nous paraît un peu trop précis puisque nous ne les distinguons pas nettement.

C'est donc dans ces espaces péri-alvéolaires que nous avons observé très régulièrement des modifications rapides dans la circulation après avoir soumis la grenouille à l'action du chlorhydrate d'éméline.

Il y a eu d'abord ralentissement de la circulation, puis arrêt complet, même avec des doses extrême-

ment faibles (un peu plus de un dixième de milligramme).

A ces doses nous avons observé comme action sur les vaisseaux, sauf dans la quatrième expérience où il n'y a à peu près pas eu de modification, un ralentissement et des saccades dans la circulation.

L'action a été semblable, que le chlorhydrate d'émétine ait été injecté sous la peau ou qu'il ait été mis en contact direct avec le poumon ; mais, dans ce dernier cas, elle était obtenue plus rapidement avec des doses moindres, les doses plus fortes, surtout avec des taux de solution plus élevés, provoquant presque immédiatement un arrêt complet même dans les vaisseaux, ce qui n'a jamais eu lieu avec les injections, sauf lorsque toute circulation était à peu près arrêtée, le cœur ne fonctionnant plus que faiblement.

Faisons remarquer de suite que, dans les trois premières expériences, les doses injectées ou mises en contact avec le poumon étaient mortelles, ce qui explique cet arrêt de la circulation, indépendant de toute action thérapeutique, et ce retentissement sur le cœur qui était très ralenti et présentait de la dissociation auriculo-ventriculaire à la fin des expériences.

En tous cas le chlorhydrate d'émétine à quelque dose que ce soit, provoque une anémie nette du poumon chez la grenouille : les doses faibles, thérapeutiques comme nous pourrions les appeler avec Maurel, permettant de doser l'action, n'influent que sur les capillaires et laissent normale la circulation dans les vaisseaux ; comme nous l'avons vu, l'ané-

mie dans les capillaires est intense ; on n'y perçoit qu'un très petit nombre de globules lorsque la circulation est arrêtée, ce qui permet de se rendre compte très facilement de ce fait.

Il est intéressant de remarquer que lorsque le chlorhydrate d'émétine a été mis directement en contact avec un poumon, il n'a pas passé dans la circulation puisque le poumon du côté opposé, examiné ultérieurement, avait une circulation normale.

Dans les données antérieures sur l'action du chlorhydrate d'émétine dans la circulation pulmonaire, dont nous allons dire un mot, il est question d'accélération dans les vaisseaux. Nous n'avons jamais noté cette accélération dans nos expériences même tout à fait au début ; mais à ce moment la vitesse apparente des globules est telle que l'œil peut difficilement évaluer une différence. De plus nous croyons que cet effet, que nous admettons d'ailleurs, ne doit se faire sentir que dans les très gros vaisseaux dont la lumière n'est pas sensiblement diminuée sous l'action du chlorhydrate d'émétine, car, en définitive c'est bien à un pouvoir vaso-constricteur puissant sur les capillaires du poumon qu'est due l'action hémostatique de ce médicament.

II. — ACTION DÉCONGESTIONNANTE

Des expériences intéressantes qu'il ne nous a pas été possible de répéter, mais qui d'ailleurs se sont terminées par des conclusions tout à fait nettes que

nous reproduisons, sont celles de Plumier-Clermont, dont le compte rendu a été fait par lui à l'Académie royale de Médecine de Belgique le 29 mars 1919.

L'auteur a opéré sur des chiens anesthésiés, injectant le chlorhydrate d'émétine par voie veineuse et, en même temps, prenant la pression dans la carotide, les vaisseaux pulmonaires et l'oreillette gauche. A dose toxique qu'il a évaluée à plus de 0 gr. 005 par kilog. il a observé très rapidement la chute de la pression sanguine aussi bien dans la circulation pulmonaire que dans la circulation générale, du ralentissement du pouls et enfin l'arrêt du cœur.

A dose non toxique, ses constatations furent les suivantes : accélération du pouls ; diminution de la pression dans la carotide ; augmentation dans l'artère pulmonaire ; augmentation légère dans l'oreillette gauche et les veines pulmonaires ; accélération de la circulation dans les vaisseaux pulmonaires.

L'auteur ajoute qu'il n'a pas constaté de variations de pression au-dessous de 0 gr. 01 de chlorhydrate d'émétine par kilog. en injection sous-cutanée.

Quoi qu'il en soit, l'accélération de la circulation avait été déjà notée par Maurel, qui aurait constaté, sur les vaisseaux, d'abord une vaso-dilatation de courte durée, puis une vaso-constriction énergique. Avec des doses plus fortes, la constriction allait dans les petits vaisseaux jusqu'à l'arrêt du courant.

Le dernier auteur ne relève pas la contradiction qu'il y a entre ces deux actions successives : courant sanguin plus rapide d'un côté, arrêté de l'autre ; et ce qui choque d'abord, c'est de voir coïncider une

plus grande rapidité de la circulation avec la vaso-constriction qui a pourtant pour effet, lorsqu'elle s'exerce en un point déterminé, de ralentir la circulation avant de l'arrêter. Dans le cas qui nous occupe la vaso-constriction est locale puisqu'elle s'exerce, avec prédilection tout au moins, sur l'appareil circulatoire pulmonaire ; mais cet appareil étant un système clos, contrairement au système vasculaire d'un membre par exemple, il ne peut y avoir de « balancement circulatoire », comme l'ont constaté en d'autres points Dastre et Morat et on conçoit que la vaso-constriction ait pour effet d'augmenter la pression dans tout le système, ainsi que l'a observé Plumier-Clermont.

C'est comme adjuvant qu'intervient l'amplitude plus grande de la systole cardiaque, phénomène qui se produit, comme nous l'avons vu sous l'action de petites doses de chlorhydrate d'émétine.

La pression plus forte s'oppose alors au ralentissement et accélère au contraire la vitesse du courant sanguin.

Si, avec de faibles doses, il n'y a pas d'augmentation de pression dans les vaisseaux pulmonaires, l'augmentation de l'énergie cardiaque reste la seule cause de l'accélération de la circulation. En tous cas, le volume de sang existant dans la totalité de l'arbre pulmonaire diminue du fait de la vaso-constriction ; le lobule pulmonaire même peut-être presque vide de sang ainsi qu'il ressort des constatations directes rapportées plus haut et ces deux effets : circulation accélérée et volume de sang moindre s'accordent

entre eux pour combattre la stase pulmonaire. Ainsi peut s'expliquer en partie l'action décongestionnante du chlorhydrate d'émétine.

Le nettoyage du poumon se termine par l'évacuation des sécrétions trachéales et bronchiques qui sont exagérées et fluidifiées (Rossbach, Maurel) évacuation facilitée peut-être par une action du chlorhydrate d'émétine sur les fibres lisses propres à l'appareil circulatoire (Maurel). Mais cela est affaire d'appréciation en clinique bien plus que d'expérimentation et nous en reparlerons au chapitre suivant.

CHAPITRE IV

Du Chlorhydrate d'émétine dans les maladies broncho-pulmonaires

I. — HÉMOPTYSIE TUBERCULEUSE

Les observations cliniques sont déjà fort nombreuses qui constatent l'efficacité du chlorhydrate d'émétine dans les maladies broncho-pulmonaires, principalement dans l'hémoptysie.

On sait qu'après avoir remarqué la disparition du sang des selles de dysentériques Flandin et Joltrain firent la première application du chlorhydrate d'émétine dans des hémoptysies. Ils obtinrent des succès qui se reproduisirent à chaque nouvelle application qui fut faite du médicament dans les mêmes cas.

Actuellement l'injection de 0 gr. 04 de chlorhydrate d'émétine est couramment employée dans les services de tuberculeux, en même temps parfois que le nitrite d'anyle, mais l'emploi isolé de chacun de

ces médicaments montre qu'ils sont également efficaces.

Une remarque à faire est que l'action du nitrite d'amyle paraît être plus rapide tandis que celle du chlorhydrate d'émétine se prolonge davantage. De la sorte les deux médicaments se complètent l'un l'autre, le premier étant véritablement le médicament d'urgence, l'autre permettant au médecin de compter sur efficacité prolongée pendant quelques heures, le mécanisme de leur action étant par ailleurs tout à fait semblable.

Nous ne publierons pas d'observation concernant l'usage du chlorhydrate d'émétine dans des cas d'hémoptysie, estimant que des cas personnels n'ajouteraient rien à l'opinion bien établie à ce sujet. D'autre part notre but n'est pas de prouver que le chlorhydrate d'émétine arrête habituellement les hémoptysies, ce que tout le monde sait, mais de rechercher les raisons pour lesquelles l'hémoptysie s'arrête, ce qui a été fait plus haut.

II. — HÉMOPTYSIES D'ORIGINES DIVERSES ¹

Ces cas, d'ailleurs beaucoup plus rares, ne nous retiendront pas longtemps, le mécanisme par lequel l'hémorragie cesse étant naturellement le même que dans les hémoptysies tuberculeuses, puisque le chlorhydrate d'émétine ne pouvait rien contre l'affection causale du premier de ces cas et que les autres étaient des accidents purement mécaniques.

C'est dans une hémoptysie due au bacille de Löf-
fler que Hubert et Bayer ont obtenu un succès grâce
au chlorhydrate d'émétine ; nous ne voyons pas de
remarques à faire à propos de ce fait, que nous signa-
lons plutôt à cause de sa rareté.

Des emplois beaucoup plus fréquents du chlorhy-
drate d'émétine ont sans doute été faits pour arrêter
des hémoptysies consécutives à des plaies du
poumon.

Il y avait dans ces cas des indications assez formelles
d'utiliser le chlorhydrate d'émétine, comme le mon-
trent les exemples suivants. Mais les postes de
secours où, la plupart du temps, on constatait la
première hémoptysie et la plus importante, n'étaient
pas en général munis du médicament. Celui-ci
n'était donc employé que contre des hémorragies
secondaires que le transport du blessé ou l'infection
commençante avait sans doute réveillées.

Dupont et Troisier ont signalé dès 1914 à la So-
ciété médicale des Hôpitaux de Paris trois observa-
tions de plaie du poumon par balle ; ils ont obtenu
de bons résultats contre les hémoptysies persistantes
avec une ou deux injections.

De Massary a obtenu également dans une plaie
par balle la cessation de l'hémorragie et par surcroît
l'arrêt d'un épanchement pleural, ce qui dénote une
chance beaucoup plus manifeste.

III. — MALADIES PULMONAIRES

EN DEHORS DES HÉMOPTYSIES

La question est bien plus délicate si l'on aborde l'action clinique du chlorhydrate d'émétine dans les pneumonies, broncho-pneumonies, bronchites et généralement toutes lésions du poumon en dehors des lésions purement hémorragiques.

Elle est plus délicate parce qu'on ne peut pas apprécier, sous l'influence du médicament par exemple, une variation parfois assez fine dans les signes d'auscultation que présente un malade, comme on apprécie l'arrêt brusque d'une hémoptysie même minime. Elle l'est aussi parce que, s'il est vrai que l'hypothèse est une partie de l'expérimentation, l'expérimentation sur ce sujet s'arrête à l'hypothèse. Les effets sont connus, l'action est indéniable, quoique non absolument régulière, mais le mécanisme lui-même reste toujours mystérieux. C'est la clinique seule qui a donné des renseignements précieux sur les modifications que procure le chlorhydrate d'émétine appliqué en pathologie pulmonaire, mais il ne lui appartient pas de nous donner le pourquoi de ces modifications.

Il n'y a donc qu'à tableur seulement sur les données de la clinique, en retenant toutefois que la première cause de la décongestion paraît se trouver dans l'accélération du courant sanguin et que l'anémie du

lobule pulmonaire, sous l'influence de l'émétine, est un fait d'observation expérimentale.

Les données de la clinique sont les suivantes :

— L'expectoration est augmentée, fluidifiée, moins purulente.

— La toux est moins quinteuse et moins fatigante.

— Les râles deviennent plus gros.

— La dyspnée est améliorée.

— La température est abaissée.

— La durée semble diminuée dans les bronchites.

Ces améliorations, sauf la dernière, sont communes aux pneumonies, broncho-pneumonies et bronchites aiguës. Dans la bronchite chronique, de l'avis général, les modifications sont beaucoup moins sensibles et la cure, si elle se produit, exige en tous cas un traitement bien plus prolongé. D'autre part l'emphysème concomitant serait une cause d'échec particulièrement nette et maintes fois constatée.

On trouvera, relatées dans la thèse de Mlle Riskin, les observations de Rénon dans la pneumonie et la broncho-pneumonie et celles de Ramond et Durand dans les bronchites aiguës et chroniques. Ces auteurs sont, croyons-nous, les premiers qui aient fait des communications sur l'emploi du chlorhydrate d'émétine dans les maladies broncho-pulmonaires autres que les hémoptysies.

Dans la suite les cliniciens ne se sont pas bornés à traiter les seules affections dans lesquelles Ramond et Durand d'une part, Rénon de l'autre, ont obtenu des succès. Ils ont constaté des améliorations dans

des bronchites avec emphysème et des bronchites chroniques.

M. le Professeur Pic a utilisé le chlorhydrate d'émétine dans de nombreux cas de bronchite et d'emphysème. Deux observations d'emphysème sont rapportées, par Mlle Riskin et, chez l'un des malades, l'affection se compliquait de tuberculose fibreuse et d'asthme. Malgré ces complications, des améliorations notables se produisirent dans la dyspnée et l'état général, sans que toutefois, vraisemblablement le processus tuberculeux fût modifié.

Les lésions de guerre ont fourni d'autres occasions d'employer le chlorhydrate d'émétine. Les gaz asphyxiants ont jeté dans les hôpitaux une quantité énorme de « blessés du poumon », et contre les lésions terribles qui se prolongeaient souvent pendant des mois lorsqu'elles n'avaient pas été fatales dès le début, de nombreux médicaments furent expérimentés.

M. le Professeur Pic possède un très grand nombre d'observations d'agression par gaz, l'ypérite dans la plupart des cas.

Plusieurs fois, il appliqua avec succès le chlorhydrate d'émétine, notant à la suite de l'administration du médicament les améliorations que nous avons déjà trouvées ailleurs : expectoration facilitée, dyspnée diminuée, état général meilleur avec température ramenée vers la normale.

En résumé, il est peu d'affections broncho-pulmonaires qui ne soient pas justiciables du traitement par le chlorhydrate d'émétine. L'efficacité, naturelle-

ment, est fort variable selon les cas, mais il est déjà intéressant de posséder un médicament actif qui ne soit pas cause de quelque accident dans son utilisation. Or, si l'on a constaté des intoxications et même des cas de mort dans le traitement des entérites où l'on a donné le médicament à haute dose, celui-ci a toujours été très bien supporté lorsqu'on en a pratiqué des injections, d'une quantité plus faible d'ailleurs, dans les maladies du poumon.

Nous voudrions, avant de traiter des contre-indications du chlorhydrate d'émétine, présenter deux observations avec les réflexions qu'elles nous ont suggérées ; l'une d'elles s'applique justement à un cas où, à notre avis, il y a contre-indication par défaut d'action : le malade était atteint d'une tuberculose pulmonaire avec prédominance des phénomènes toxiques.

OBSERVATION I

due à l'obligeance de M. HAOND
Interne du service de M. le D^r BONNAMOUR

Anthelnette G..., 80 ans. Entre à l'hôpital le 17 mai 1920, pour de la dyspnée qu'elle éprouve depuis plusieurs années, mais qui est particulièrement intense depuis 3 semaines.

Père mort accidentellement ; mère morte à 87 ans.

6 frères ou sœurs dont 3 sont morts, l'un d'asphyxie (?), les autres d'affections indéterminées.

Mari mort d'une bronchite qui a duré de nombreuses années.

3 enfants mort-nés (rétrécissement du bassin). Pas de ma-

ladie grave antérieure. Pas de bronchites dans sa jeunesse. Pas de rhumatisme.

Il y a plus de 2 ans qu'elle a commencé à tousser et à cracher, jour et nuit ; ces symptômes ont duré continuellement jusqu'à l'époque actuelle.

La malade a été soignée à l'hôpital l'année dernière pour une recrudescence de la même maladie : toux, crachats, fièvre, oppression. Après 3 semaines elle est repartie très améliorée. (Pas de renseignements sur le traitement).

Depuis 2 mois, nouvelle recrudescence des symptômes.

Actuellement femme âgée, amaigrie, très petite (1 m. 45) et pesant 40 kg. environ, elle éprouve une dyspnée continue avec toux fréquente et expectoration jaune verdâtre, épaisse et adhérente au fond du crachoir.

Les pommettes et les extrémités digitales sont légèrement cyanosées.

T. 37°5 le matin ; 38° le soir.

A l'examen :

Tirage sus-sternal et sus-claviculaire.

Immobilité des espaces intercostaux.

Sonorité augmentée sur l'étendue des deux poumons, sauf aux deux sommets en arrière où l'on constate de la submatité.

Vibrations légèrement augmentées.

A l'auscultation : râles sibilants et ronflants disséminés dans les deux poumons. Inspiration humée, expiration prolongée.

A la base droite en arrière : petit foyer de râles sous-crépitaux fins.

Au cœur : battements épigastriques. Pointe dans le VI^e espace, en dedans du mamelon. Bruits normaux ; pas de bruits surajoutés.

Le pouls est bon et régulier.

Le foie dépasse de deux travers de doigt les fausses côtes.

La rate n'est pas perçue.

Appareil digestif et système nerveux : rien à signaler.

Pas d'éthylisme.

Urines : léger disqué d'albumine.

Pendant les 5 premiers jours du séjour à l'hôpital la température oscille entre 37°2 et 38°2.

Benzoate de soude, sirop de polygala et aconit le 1^{er} jour. Iodure de potassium les 4 autres jours. Le 22 mai on commence une série d'injections de 0 gr. 04 ctg. de chlorhydrate d'émétine.

Réaction assez forte dès le 2^e jour du traitement : expectoration liquide extrêmement abondante, très mobile dans le crachoir, les crachats purulents disparaissent peu à peu.

Il est fait en tout 7 injections de 0.04 ctg. de chlorhydrate d'émétine.

Le 11 juin, l'amélioration est extrêmement sensible. Une chute brusque de la température et sa régularisation ont suivi la première injection de chlorhydrate d'émétine.

A l'auscultation : obscurité des deux sommets, inspiration humée ; quelques râles de congestion (assez gros) à la base droite en arrière.

OBSERVATION II

Résumé recueilli dans le service de M. le Dr BONNAMOUR.

Louis J..., 44 ans, cultivateur, entré le 28 janvier 1920.

Le malade a de bons antécédents, malgré quelques rhumes. L'affection actuelle a débuté brusquement en décembre par de l'oppression, un point de côté à droite et une expectoration de suite très abondante (plusieurs bols) au milieu de laquelle se trouvaient quelques crachats hémoptoïques.

J. entre à l'hôpital très amaigri, conservant une expectoration abondante, franchement purulente. Aux poumons on constate une sonorité normale sauf peut-être en avant dans la moitié supérieure du poumon droit ; en ce point : légère submatité.

A l'auscultation : gros râles et sibilances à la partie moyenne du poumon droit en avant et quelques râles disséminés de bronchite banale dans l'aisselle droite.

Le 9 février, on fait l'examen des crachats : pneumocoques, pas de bacilles de Koch.

On ne note rien de particulier à l'examen des autres organes. Réflexes normaux. Pas d'albumine. L'état général est

peu satisfaisant ; la température sans être très élevée dépasse souvent 38°.

A la fin de février et en mars, amélioration ; sédation assez marquée de tous les symptômes. L'expectoration et la toux reprennent vers le milieu d'avril, l'expectoration est moins abondante qu'autrefois mais présente les mêmes caractères.

Aux poumons signes discrets, quelques râles à la fin de l'inspiration au poumon droit en avant. Fièvre et état général peu satisfaisant.

Examen des crachats de 20 mai : présence de pneumocoques et de bacilles de Koch.

Le 25 mai on fait une injection de 0 gr. 24 ctg. de chlorhydrate d'émétine et ainsi de suite chaque jour jusqu'au 3 juin sauf le 30 mai ; en tout 8 injections.

Le 28 mai l'Institut bactériologique confirme la présence de bacilles de Koch.

La température ne paraît pas influencée par le traitement ; le malade faisait avant le début des piqûres une légère poussée thermique qui se prolonge durant tout le traitement. Peu après la température s'abaisse et se maintient au-dessous de 38°.

L'expectoration est légèrement modifiée et se compose surtout actuellement de crachats d'aspect nummulaire ; elle avait déjà subi une modification quelque temps après la poussée du mois d'avril, devenant moins franchement purulente et présentant déjà des crachats purulents isolés dans une masse muqueuse assez abondante.

Le 16 juin, les signes pulmonaires sont les suivants : submatité au sommet droit en arrière et dans la moitié supérieure du poumon droit en avant. A l'auscultation peu de bruits surajoutés : quelques râles ou frottements fugaces en avant, mais modification des vibrations qui sont augmentées au sommet droit.

Douleur à la percussion en ce point, en avant. La percussion provoque également du myo-cedème.

Cœur, foie et rate normaux.

Réflexes rotuliens brusques, sinon exagérés ; pas de trépidation épileptoïde ; pas de Babinski. La pupille droite est un peu irrégulière, mais le malade explique qu'il a reçu autre-

fois un coup de fouet sur l'œil droit, ce qui a pu causer la déformation.

M. le D^r Bonnamour fait noter en résumé : cortico-pleurite tuberculeuse du sommet droit, pas de signes parenchymateux, prédominance des signes d'intoxication.

De ces deux observations où nous constatons d'un côté une action nette et rapide du médicament employé, de l'autre un effet à peu près négatif, nous pouvons tirer les enseignements suivants.

Le chlorhydrate d'émétine est efficace dans de très vieilles lésions de bronchite, même compliquées d'emphysème ; il agit surtout sur l'élément bronchitique de l'affection, n'améliorant l'emphysème qu'en partie et ne faisant pas disparaître le principal signe qui le caractérise puisque l'inspiration reste superficielle et humée et l'expiration toujours longue quoique moins pénible.

On conçoit néanmoins que le nettoyage des bronches soit une opération extrêmement profitable à une affection dans laquelle l'alvéole a peine à revenir sur elle-même et à envoyer son air dans les canaux bronchiques.

Un fait, qui n'est pas négligeable dans la première observation est la transformation du petit foyer de congestion constaté à la base droite. Cette congestion était très vraisemblablement d'origine cardiaque et nous estimons que cette modification est une illustration assez nette de l'action du chlorhydrate d'émétine sur la circulation pulmonaire et sur le cœur lui-même.

Dans la deuxième observation l'inefficacité du chlorhydrate d'émétine s'explique par le fait de la transformation de l'affection ; au début, l'infection bronchique post-pneumonique aurait été justiciable au traitement par le chlorhydrate d'émétine et vraisemblablement amélioré. Au moment où le traitement fut appliqué, l'évolution vers une tuberculose à signes pulmonaires discrets était confirmée ; les lésions modifiables avaient disparu, laissant toutefois au malade un mauvais état général que la tuberculose explique.

Contre celle-ci le chlorhydrate d'émétine n'a pas eu d'effet. La raison en est, croyons-nous, que les lésions étaient limitées à une très faible partie du poumon et des bronches, portant principalement sur la plèvre sur laquelle nous ne voyons pas comment le médicament pourrait agir et aussi que l'état général défectueux était imputable surtout à la dissémination des toxines.

Nous concluons donc que le chlorhydrate d'émétine n'est pas indiqué dans la tuberculose pulmonaire, sauf naturellement le cas d'hémoptysie et sauf aussi le cas de lésions surtout bronchiques qui seraient peut-être modifiables. Mais nous croyons aussi que cette contre-indication est presque la seule et que toutes les autres maladies du poumon et des bronches, sauf l'œdème pulmonaire aigu où le chlorhydrate d'émétine serait nettement nocif, peuvent bénéficier du traitement.

Nous estimons cependant que, dans les cas où les lésions s'accompagnent de myocardite ou de dila-

tation du cœur droit, le traitement serait également contre indiqué ; mais cette question, pour être tranchée complètement, nécessite probablement de nouveaux travaux sur l'action cardiaque du chlorhydrate d'émétine.

CONCLUSIONS

Le chlorhydrate d'émétine introduit dans l'économie à dose thérapeutique se comporte comme un vaso-constricteur, avec prédominance de son action sur l'appareil circulatoire pulmonaire, dans lequel il provoque une augmentation de la pression.

L'accélération de la circulation qui résulte de cette augmentation de pression est encore accrue du fait de l'amplification de la systole cardiaque. Il faut signaler qu'à dose toxique le cœur est ralenti et son tonus diminué et que le rythme est modifié jusqu'à présenter de dissociation auriculo-ventriculaire.

L'action décongestionnante est due à l'accélération de la circulation et à l'assèchement du lobule pulmonaire, puis au fait, prouvé par la clinique, que le

chlorhydrate d'émétine augmente et fluidifie les sécrétions bronchiques et facilite leur évacuation.

L'action hémostatique est liée au pouvoir vaso-constricteur presque électif du chlorhydrate d'émétine sur les capillaires pulmonaires dans lesquels la circulation est susceptible de s'arrêter complètement comme le montre l'expérimentation.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
PIC.

Vu :

LE DOYEN,
L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 22 juin 1920

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- BILLARD (G.) et BLATIN. — Anaphylaxie ou sensibilisation à l'ipéca par le chlorhydrate d'émétine. (*Presse médicale*, 1918).
- DALIMIER. — La toxicité du chlorhydrate d'émétine. Expérimentation et bibliographie. (*Presse médicale*, 10 janvier 1917).
- DUPONT et TROISIER. — L'émétine dans les hémoptysies par plaie pénétrante de poitrine. (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 27 novembre 1914).
- FLANDIN et JOLTRAIN. — Traitement des hémoptysies par le chlorhydrate d'émétine. (*Presse Médicale*, 24 sep. 1913).
- GRASSET (J.) et AMBLARD. — (*Montpellier médical* 1881).
- GUGLIELMETTI. — Toxicité du chlorhydrate d'émétine. (*Presse médicale*, 24 janvier 1918).
- (Thèse B. Ayres 1916).
- (*La Revua Médica Argēntina*, 20 juin 1917).
- HUBERT et BAYER. — Hémoptysie à bacille de Löffler. (*Journal de médecine de Bordeaux*, 18 janvier 1914).
- JOSUÉ. — La sémiologie cardiaque actuelle.
- LALUILLE (A.). — (*Archives de Méd. Expérimentale*, 1917).
- LEMIERRE et LANTUÉJOUL. — (*Presse méd.*, 4 juillet 1918).
- LÖVIN. — Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha. I. Teil. (*Arch. Int. de Pharmacodynamie et de Therapie*, 1903).
- MATTEI (Ch.). — Recherche de l'émétine dans l'urine. (*Presse médicale*, 1918).

- MAUREL. — Contribution à l'étude expérimentale et clinique du chlorhydrate d'émétine. (*Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique* N° 3, 1914).
- MÉRY. — L'émétine dans les affections aiguës des voies respiratoires. (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 2 juillet 1915).
- MÉRY et MILION. — La toxicité du chlorhydrate d'émétine (*An. de la Société de biologie*, 16 juin 1917).
- MOULINIER. — Action du chlorhydrate d'émétine sur le cœur. Contributions à l'étude des arythmies et des dissociations auriculo-ventriculaires. (*Gazette hebd. des Soc. médicales de Bordeaux*, 22 février 1914).
- PLUMIER-CLERMONT. — Action du chlorhydrate d'émétine sur la circulation pulmonaire. (*Bulletin de l'Acad. royale de méd. de Belgique*, 29 mars 1919. *Presse méd.*, 25 août 1919)
- RAMOND et DURAND. — Traitement des bronchites aiguës et chroniques par le chlorhydrate d'émétine. (*Soc. méd. des hôp. de Paris*, 6 mars 1914).
- RISKIN (Mlle R.). — Contribution à l'étude de l'émétine et de ses applications thérapeutiques. (Lyon Thèse Univ., 1915-1916).
- STOKVIS (J.-B.). — Leçons de pharmacothérapie, Tome II. (Traduct. française O. Doin 1898).
- VIVIEN (H.). — Le chlorhydrate d'émétine et son emploi thérapeutique (Th. Alger, 1914).

